Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi

Ueber die Pharmakologie des Soneryls

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
EDUARD BUCHENEL
aus Fontaines und Neuenburg

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi

Ueber die Pharmakologie des Soneryls

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

EDUARD BUCHENEL

aus Fontaines und Neuenburg

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der Medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 9. Juli 1941.

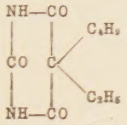
Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. *H. Bluntschli.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Einleitung

Das *Soneryl* oder Neonal ist ein Barbitursäurederivat mit dem chemischen Namen Butyl-äthyl-barbitursäure und der Formel:



Es wurde 1921 von Tiffeneau in Paris entdeckt und von Carnot in die Therapie eingeführt [1]).

Wir haben es hier mit einem nicht symmetrisch substituierten Barbitursäurederivat zu tun. Barbitursäurederivate, die zwei gleiche Seitenketten aufweisen, nennt man symmetrisch substituiert, z. B. die Diäthylbarbitursäure, das Veronal. Sind aber die beiden Seitenketten von einander verschieden, so wird ein Barbitursäurederivat als nicht symmetrisch substituiert bezeichnet, z. B. die Butyläthylbarbitursäure. E. Fischer, der Entdecker des Veronals, beschäftigte sich vor allem mit den symmetrisch substituierten Barbitursäurederivaten, wie der *Di*methyl-, *Di*äthyl-, *Di*propyl-, *Di*isobutylbarbitursäure usw. Dagegen studierte Tiffeneau die nicht symmetrisch substituierten Abkömmlinge der Barbitursäure wie die Methyläthyl-, Butyläthyl-, Isobutyläthyl-, Isoamyläthylbarbitursäure etc. Unter diesen letztern erschien ihm die Butyläthylbarbitursäure, das Soneryl, für die Therapie am geeignetsten wegen seiner starken hypnotischen Wirkung und seiner im Vergleich zu andern Barbitursäurederivaten relativ hohen Wasserlöslichkeit, durch die es rasch wirksam wird und auch rasch wieder aus dem Organismus ausgeschieden wird. Tiffeneau und Carnot schrieben diese besonderen Eigenschaften dem Butylradikal zu.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Das Soneryl ist ein weißes, mikrokristallines Pulver, geruchlos und von leicht bitterm Geschmack. Sein Schmelzpunkt liegt bei 122—123 ° C. Es löst sich gut in Aether, Azeton, Aethylalkohol, Tetrachlor-Kohlenstoff, Toluol etc. Geringere Löslichkeit in Amylalkohol. In Wasser ist es bei 15 ° C zu 1 % löslich, bei 100 ° C zu 2 %. Die Löslichkeit ist gut in den mineralischen Alkalien (z. B. Natronlauge, Natriumcarbonat) und in den organischen Alkalien (Amine und Diamine).

Physiologische Eigenschaften

Die hypnotische Wirkung wurde von Carnot und Tiffeneau am Hund bei peroraler, intravenöser und subkutaner Verabreichung studiert [2]). Coutière stellte Narkoseversuche am Kaninchen an [3]).

Nebenwirkungen: In therapeutischen Dosen werden Herz, Blutdruck und Atmung nur sehr wenig beeinflußt. Manchmal treten leichte und kurzdauernde Temperatursenkungen auf.

Dosierung

1. Perorale Verabreichung

Carnot und Tiffeneau fanden beim Hund die hypnotisch wirksame Dosis (minimale Menge, die einen drei- bis vierstündigen Schlaf hervorruft, währenddem das Tier nicht aufgeweckt werden kann) bei 0,05 gr pro kg Körpergewicht.

Fitsch und Tartum [4]) bestimmten die tödlich wirkende Dosis beim Kaninchen bei 0,16 gr pro kg Körpergewicht.

Eddy [4]) bestimmte bei der Katze die hypnotisch wirksame Dosis bei 0,04 gr/kg Körpergewicht, die letale Dosis bei 0,08 gr/kg Körpergewicht.

Wir bestimmten die minimale tödliche Dosis bei Kaninchen, die vorher noch kein Soneryl erhalten hatten, mit 0,10 gr/kg Körpergewicht. Ein Kaninchen ertrug diese Dosis eben noch, hatte aber während zwei Tagen nach der Narkose schwere ataktische Störun-

gen, bei einem zweiten Kaninchen wirkte sie tödlich. Das Tier wachte nicht mehr aus der Narkose auf und starb 8 Stunden nach der Verabreichung des Hypnotikums.

Ganz anders verhält sich die Dosierung bei Kaninchen, die schon ein- bis mehrere Male Soneryl erhalten haben. Ein Kaninchen, dem vorher bereits mehrmals Soneryl verabreicht worden war, reagierte auf eine Dosis von 0,13 gr/kg Körpergewicht überhaupt nicht mehr mit Schlaf.

2. Intravenöse Verabreichung

Carnot und Tiffeneau bestimmten die narkotisch wirksame Dosis beim Hund mit 0,035 gr/kg Körpergewicht [3]).

Kochmann-Halle [4]) gibt die tödliche Dosis beim Kaninchen mit 0,09 gr/kg Körpergewicht an.

Coutière [5]) bestimmte die letale Dosis beim Kaninchen mit 0,08 gr/kg Körpergewicht. Von zwei Tieren ging das eine ein, das andere überstand das Experiment. Bei einer Dosis von 0,09 gr/kg Körpergewicht, die zwei Tieren injiziert wurde, gingen beide Tiere ein.

Bei unsern Versuchen ging schon ein Kaninchen bei der Dosis von 0,07 gr/kg Körpergewicht ein, während ein anderes diese Menge Natrium-Soneryl noch vertrug. Kaninchen, die vorher kleinere Mengen dieses Hypnotikums erhalten haben, vertragen aber bedeutend höhere Dosen ohne irgendwelche Störungen.

3. Subkutane Verabreichung

Carnot und Tiffeneau [3]) geben an, daß 0,075 gr/kg Körpergewicht beim Hund Somnolenz hervorruft; bei 0,09 gr/kg Körpergewicht Somnolenz nach 30 Minuten und Schlaf erst nach 2 Stunden, der aber von langer Dauer ist. Die Wirkung ist bei subkutaner Verabreichung nach diesen Autoren bei allen Barbitursäurederivaten stark verzögert. Bei Mäusen beträgt die tödliche Dosis 0,18—0,20 bei subkutaner Anwendung.

Wir haben beobachtet, daß schon bei der zweiten Verabreichung von Soneryl im Organismus eine starke Abstumpfung eingetreten ist. Bei Nichtbeachtung dieser Verhältnisse werden zu hohe Dosen ermittelt.

In Frankreich wird Soneryl peroral und intravenös als Basisnarkotikum bei Narkosen zu operativen Eingriffen verwendet. Es

ist von einer gewissen praktischen Bedeutung zu wissen, ob sich dieses Hypnotikum und Narkotikum auch zur chronischen Verabreichung eignet, weil sich die Psychiater sehr für die intravenös injizierbaren Narkotika interessieren, die sie zur Erzeugung eines Dauerschlafes bei gewissen psychiatrischen Fällen verwenden möchten und z. T. schon verwenden. Wir möchten hier nur auf das Somnifen hinweisen, das Klärsi als Dauerschlafmittel zur Therapie von Psychosen eingeführt hat. Zur Beantwortung dieser Frage sollten wir Auskunft geben können über das Schicksal, welches das Soneryl im Organismus erleidet. Wir sollten wissen, ob es im Organismus rasch zerstört wird, oder ob es zum größten Teil und wie rasch ausgeschieden wird. Ein Schlafmittel vom Typus des Veronals, das zu 90 % und zur Hauptsache erst am zweiten und dritten Tag nach der Verabreichung im Urin ausgeschieden wird, würde sich nicht zum Dauerschlaf eignen wegen der Kumulation, die gefährlich ist. Dazu benötigen wir vielmehr ein Hypnotikum, dessen Wirkung spätestens nach 24 Stunden aufgehört hat. Ein Schlafmittel mit rascher und kurzer Wirkung haben wir im Evipan.

Sich langsam ausscheidende Hypnotika haben gewisse Vorzüge, indem sie länger wirken. Es ist aber keine Parallelität zwischen dem Verweilen im Organismus und der Hypnosewirkung vorhanden. Beim Veronal ist das Verweilen im Organismus noch nach 2—3 Tagen nachweisbar, während seine Wirkung nach einigen Stunden abgeklungen ist.

Für die Narkose oder den Dauerschlaf eignen sich entweder Narkotika, bei welchen eine solche Parallelität vorhanden ist und die somit individuell dosierbar wären, oder aber solche, die rasch ausgeschieden werden und somit bei Wiederholung keine kumulativen Effekte herbeiführen können.

August Hofmann[5]) hat zwar einem Hund über 5 Wochen lang täglich Veronal verabreicht und dabei keine schweren Störungen beobachtet. Das Veronal wurde zu 70 % wieder im Urin nachgewiesen. Aber dieser Autor hat relativ kleine Dosen angewandt. Auch Bachem[6]) gibt an, daß kleine Gaben Veronal längere Zeit hindurch gereicht das Wohlbefinden der Tiere kaum zu beeinflussen scheinen.

In der Literatur haben wir über das Verhalten des Soneryls im Organismus folgende Angaben gefunden:

Carnot und Tiffeneau geben an [1]) und [2]), daß es auf Grund seiner relativ großen Löslichkeit in Wasser rasch wirke und rasch ausgeschieden werde. Robert Fischer[7]) u. a. zählen es zu

den Schlafmitteln, die sich in therapeutischen Dosen im Urin nur in Spuren nachweisen lassen, im Blut und Liquor dagegen leicht gefunden werden. Koppanyi und Krop[8]) bestreiten diese Angaben und behaupten, daß ungefähr 10 % der verabreichten Menge Neonal im Urin nachgewiesen werden können. Diese Autoren haben Soneryl nach Methoden bestimmt, die Koppanyi und Mitarbeiter[9]) ausgearbeitet haben. Sie haben Urin und Organgewebe mit Chloroform extrahiert und den Extrakt mit Kobaltsalzen versetzt, worauf Blaufärbung eintrat, wenn Barbitursäurederivate darin enthalten waren. Nach der Intensität der Blaufärbung wurden auf kolorimetrischem Wege quantitative Bestimmungen durchgeführt. Kürzlich haben aber Krause und Riley[10]) nachgewiesen, daß diese Farbreaktion, die Kobaltisopropylaminreaktion, unspezifisch ist und daß im besondern auch ein Urinpigment, das durch Chloroform dem Urin entzogen wird, diese Blaufärbung hervorruft. Damit dürften die Angaben von Koppanyi und Krop widerlegt sein.

Murphy und Koppanyi[11]) haben Tiere mit Acidum tartaricum, Kaliumchromat und Uranylazetat behandelt und dadurch eine Nephrose hervorgerufen. Wurden diese nephrotischen Tiere mit Barbital (Veronal) narkotisiert, so erwachten diese Tiere nicht mehr, sondern gingen während der Narkose zugrunde. Nephrotische Tiere, die Soneryl oder Amytal zur Erzeugung einer Narkose erhielten, erholten sich vom Schlaf, gingen aber bald darauf an Urämie ein. Dies ist auch ein Beweis, daß Veronal zum größten Teil von der Niere ausgeschieden wird, daß aber Soneryl und Amytal nur zu einem kleinen Teil durch die Nieren eliminiert werden können.

Da eingehende Ausscheidungsversuche mit Soneryl noch nicht durchgeführt wurden, weil ferner die von Koppanyi angeführten widerlegt werden können, unternahm ich auf Veranlassung von Doz. Dr. Gordonoff genauere Untersuchungen am Mensch und Tier, dies umsomehr als das Soneryl gegenwärtig auch in der Schweiz Verwendung findet. Am Kaninchen werden wir versuchen, das Soneryl auch im Blut und im Gehirn nachzuweisen.

M. Vogt hat Veronal im Gehirn kolorimetrisch und in Kristallform nach Mikrosublimation nachgewiesen. Versuchstier war der Hund[12]).

Keeser[13]) hat mit den Eisen- und Silbersalzen des Veronals, der Phenyläthyl- und der Diallylbarbitursäure auf histo-pathologischem Wege die betreffenden Barbitursäurederivate im Thalamus

und im Corpus striatum nachgewiesen. Ferner hat er in andern Versuchen durch Mikrosublimation Kristalle der obigen Barbitursäurederivate aus den gleichen Gehirnteilen dargestellt.

Soneryl wurde im Gehirn und in andern Organen mit der unspezifischen Kobaltisopropylaminreaktion nachgewiesen; aber diese Versuche können nicht als richtig angesehen werden.

Methode des Sonerylnachweises in Urin, Blut und Gehirn

Wir stützen uns für den Soneryl-Nachweis auf die Angaben von R. Fischer[7]): Zum mikrochemischen Nachweis der gebräuchlichsten Schlafmittel.

Die Methode umfaßt:

1. Die Extraktion des Schlafmittels durch Ausschütteln mit Äther, die Verarbeitung des Extraktes, die Isolierung des Schlafmittels durch Sublimation und die Reinigung des Sublimates durch Umsublimieren.

2. Die Identifikation des Sublimates.

Alle Barbitursäurederivate sind Stoffe von saurem Charakter. Sie sind deshalb mit Aether aus sauren Lösungen extrahierbar. Für diese gestaltet sich die Verarbeitung folgendermaßen:

Den zu untersuchenden Urin — am besten eignet sich eine Menge von 50—100 ccm — säuert man mit Essig- oder Schwefelsäure an und schüttelt 3 mal mit 10—20 ccm Aether in einem Schütteltrichter aus. Dies muß sorgfältig geschehen, da sich sonst leicht störende Emulsionen aus Wasser und Aether bilden. Eine gebildete Emulsion geht meist durch langes Stehenlassen zurück; eventuell beschleunigt ganz leichtes Erwärmen die Rückbildung der Emulsion.

Der so erhaltene Aetherauszug wird auf dem Wasserbad auf ca. 5 ccm eingeengt und 3 mal mit 2—4 ccm alkalihaltigem Wasser ausgeschüttelt. Hierauf säuern wir die wässerige Lösung mit Essig- oder Schwefelsäure an. Bei Urinverarbeitung, nicht aber bei Extraktionen aus Blut oder Gehirnsubstanz, wird die Lösung zwecks Zerstörung organischer Substanzen, die das Sublimat verunreinigen können, mit einer wässerigen Lösung von Kaliumpermanganat versetzt. Umrühren mit einem Glasstab und weiter Kaliumpermanganat zufügen bis die rote Farbe des Kaliumpermanganates nicht mehr verschwindet. Dann läßt man das Ganze am besten einige Stunden stehen

und filtriert durch ein Papierfilter. Weiter wird die Lösung 3 mal mit je 5—10 ccm Aether ausgeschüttelt und der ätherische Auszug auf dem Wasserbad auf 2—3 ccm eingeengt und im Trockenschrank zum Trocknen gebracht. Der Rückstand wird hierauf bei geringem Unterdruck sublimiert, das Sublimat in Aether aufgelöst und nach dem Verdunsten desselben nochmals sublimiert. Der Sublimationspunkt liegt bei 130—145° C.

Abweichend von R. Fischer haben wir die Identifikation des Sublimates folgendermaßen durchgeführt. Herrn Dr. Beck[21]) bin ich für seine Angaben und seinen Rat zu Dank verpflichtet. Die Abkömmlinge der Barbitursäure ergeben mit Yttriumsalzen und Kobaltiaken typische Kristalle, und zwar für jedes einzelne Derivat besondere Kristalle. Für den Sonerylnachweis erwies sich das Yttriumnitrat — $Y(NO_3)_3$ — am empfindlichsten. Damit gelang es, sehr kleine Mengen Soneryl nachzuweisen. Kontrollversuche ergaben, daß 100 ccm Urin mit ½ mgr versetzt, nach oben stehender Methode extrahiert und sublimiert, bei der Untersuchung mit Yttriumnitrat noch deutlich positiv reagieren. Aus einer Lösung mit ½ mgr % Soneryl läßt sich also der Nachweis auf diese Weise erbringen.

Die Untersuchung mit Yttriumsalz erfolgt so: Dem Sublimat fügt man 3—5 Tropfen Aqua dest. und einen Tropfen Ammoniak bei und bringt darin das Sublimat zur Auflösung. Es darf nicht zu viel Ammoniak vorhanden sein; sonst bilden sich störende Niederschläge. Dann wird durch leichtes Erwärmen ein Teil des Wassers und das Ammoniak vertrieben. Ein Tropfen dieser Lösung wird auf einen Objektträger gebracht und darin eine geringe Menge (einige kleine Kristalle) Yttriumnitrat verrieben. Dann fallen bei positiver Reaktion Nadeln aus, die einzeln daliegen oder sich zu Bündeln oder baumzweigähnlichen Gebilden anordnen. Manchmal, besonders bei sehr geringen Mengen Soneryl, fallen die Kristalle erst beim Eintrocknen des Präparates aus.

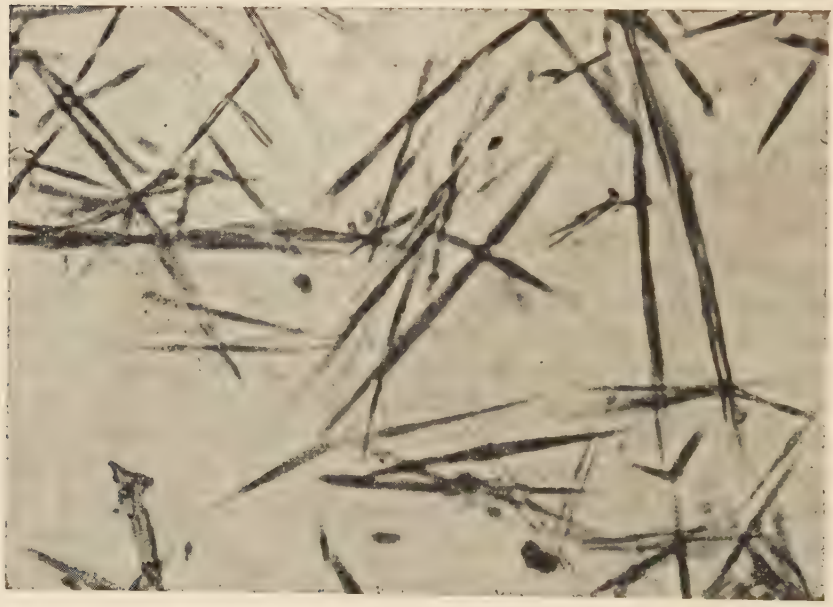
Aus dem Ammoniumsalz des Sonerys bilden sich mit Yttriumnitrat Yttriumsalze, die auskristallisieren.

Etwas weniger empfindlich für Soneryl erwiesen sich die Untersuchungen mit gewissen Kobaltsalzen wie Diaquotetramminkobalttrichlorid, Aquopentamminkobalttrichlorid etc. Alle diese Kristallfällungsreaktionen erwiesen sich viel empfindlicher als die von Rosenthaler angegebenen Reaktionen auf Barbitursäurederivate. Sie sind auch zuverlässiger, da besonders die Yttriumsalze nur mit sehr wenig Stoffen auskristallisieren, die unten angegebenen Reaktionen aber mit vielen Stoffen reagieren.

Kristallfällungen treten sonst auf, wenn man Barbitursäure-haltige Lösungen mit folgenden Reagenzien versetzt :

1. Zusatz von 2 % Kalilauge und Ammonphosphat.
2. Thalliumazetat zur Lösung in Ammoniak.
3. Jodjodkalium zur sodaalkalischen Lösung.
4. Kupferpyridinlösung.
5. Bleiessig.

Abbildung von Kristallen, wie sie beim Nachweis des Soneryls mit Yttriumnitrat entstehen.



Untersuchung des Urins auf Soneryl nach Sonerylverabreichung

Die Versuche wurden am Menschen und am Kaninchen durchgeführt. Wir verabreichten Natrium-Soneryl, in einem Teil der Versuche intravenös, im andern peroral. Hierauf wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt und untersucht.

Hier folgt die tabellarische Zusammenstellung der Versuche.
— bedeutet: Kein Soneryl nachgewiesen.
+ bedeutet: Spuren von Soneryl nachgewiesen.

A. Einmalige Verabreichung

1. Kaninchen.

Gewicht	Dosis gr/kg Körpergewicht	Art der Verabreichung	Nachweis von Soneryl im Urin					Narkosedauer	tot oder überlebend
			1.T.	2.T.	3.T.	4.T.	5.T.		
1,65 kg	0,04	i. v.		+				3¾ Std. oberfl.	überlebend
1,62 kg	0,06	i. v.		—	+	—		3 Std. oberfl.	überlebend
2,34 kg	0,07	i. v.		+	+			7½ Sdt. tief	überlebend
2,31 kg	0,07	i. v.						3½ Std. tief	überlebend
1,67 kg	0,07	i. v.		(Blasenpunktion)				tief	Tod nach 4 Stunden
2,32 kg	0,07	i. v.	—	+		—	—	3½ Std. tief	überlebend
1,58 kg	0,12	peroral	—	—	+	—	—	9 Std. tief	überlebend
2,74 kg	0,10	peroral	+	—	—	—	—	7 Std. 50 M. tief	Tod am 2. Tag
2,32 kg	0,12	peroral						18 Std. tief	überlebend
2,72 kg	0,12	peroral			+	—	—	10½ Sdt. tief	überlebend
2,17 kg	0,10	peroral	+	(Blasenpunktion)				tief	Tod nach 12 Stunden

2. Mensch.

Dosis	Art der Verabreichung	Nachweis von Soneryl im Urin					Schlaf
		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	
0,30	peroral	—	—	—	—	—	gut
0,45	peroral	—	+	—	—	—	gut, morgens etw. schwindl.

B. Mehrmalige Verabreichung

Bei den Versuchen mit chronischer Verabreichung von Soneryl (siehe unten) haben wir den Urin von je 3 Tagen gesammelt und auf Soneryl untersucht. Alle Untersuchungen sind positiv ausgefallen; die Mengen ausgeschiedenen Soneryls waren etwas größer als die bei den Versuchen unter A. festgestellten Quantitäten, aus der Stärke der Sublimation und dem leichten Ausfallen der Kristalle bei der Yttriumnitratreaktion zu schließen. Aber die während 3 Tagen ausgeschiedenen Mengen dürften höchstens einige Milligramme betragen haben. Peroral haben wir in 3 Tagen in diesen Versuchen 0,6—0,8 gr Natrium-Soneryl verabreicht, intravenös 0,3—0,5 gr. Da kann die ausgeschiedene Menge Soneryl schätzungsweise nur wenige $^0/_{00}$ der verabreichten Dosen betragen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Soneryl in therapeutischen Dosen verabreicht beim Mensch und beim Kaninchen nur in Spuren im Urin ausgeschieden wird. Das stimmt mit den Angaben von R. Fischer und andern Autoren überein. Der größte Teil wird somit offenbar im Organismus zerstört.

Nachweis von Soneryl in Blut und Gehirn

Wir haben die gleiche Methode angewandt wie zum Soneryl-Nachweis im Urin. Als Versuchstier diente das Kaninchen. In allen Fällen wurde Natrium-Soneryl peroral verabreicht. ½ Stunde nach der Soneryl-Darreichung wurde Blut aus der Ohrvene gewonnen und auf Soneryl untersucht. 2 Stunden nach der Verabreichung wurden die Tiere getötet und vorerst das Herzblut gesammelt und auf Sonerylgehalt geprüft. Auch das Gehirn des toten Kaninchens wurde nach Zermörserung der gleichen Prozedur unterzogen. Bei Blut- und Gehirnuntersuchungen ist es aber nicht nötig, Kaliumpermanganat zum sauren Extrakt zu geben, wie das bei der Urinuntersuchung nötig ist.

Hier sind die Versuche in einer Tabelle zusammengefaßt.

Gewicht	Dosis gr/kg Körpergew.	Beginn der Narkose	Blut ½ Stunde nach Verabreichung	Blut 2 Stunden nach Verabreichung	Gehirn 2 Stunden nach Verabreichung	Narkose
1.48 kg	0.14	nach 40 Min.	8.0 g Son.+	14 g Son. —	8.5 g Son.+	tief
2.20 kg	0.16	nach 50 Min.	4.5 g Son.+	25 g Son. —	9.5 g Son.+	oberfl.
2.00 kg	0.09	nach 75 Min.	7.5 g Son.+	29 g Son. —	9.0 g Son.+	tief

— bedeutet: Kein Soneryl nachgewiesen.
\+ bedeutet: Spuren von Soneryl nachgewiesen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß ½ Stunde nach peroraler Verabreichung das Soneryl in Spuren im Blut nachgewiesen werden kann. Zu dieser Zeit ist die Narkose noch nicht eingetreten; die Tiere sind aber schon etwas somnolent. 2 Stunden nach peroraler Verabreichung läßt sich im Blut kein Soneryl mehr nachweisen, hingegen ergeben sich bei der Untersuchung des Gehirns auf Soneryl positive Proben.

Verhalten des Organismus bei wiederholter Sonerylverabreichung

Bei den Versuchen über die Soneryl-Ausscheidung im Urin machten wir die Beobachtung, daß Kaninchen, denen 2 mal eine gleich hohe Dosis verabreicht wurde, das 2. Mal mit einem kürzern und weniger tiefen Schlaf reagierten. War die 2. Dosis höher als die erste, so stiegen Schlafdauer und Schlaftiefe nicht entsprechend an, sondern erreichten manchmal nicht einmal Dauer und Tiefe des ersten Schlafes.

Hier unter andern einige Beispiele:

1. Ein Kaninchen erhielt am 2. 4. 41 intravenös 0,07 gr Natrium-Soneryl pro kg Körpergewicht. Sofort nach der Injektion trat tiefe Narkose ein mit Erlöschen der Corneal- und Stichreflexe. Der Tiefenreflex war zeitweise nur noch schwer auslösbar. Die Schlafdauer betrug 6½ Stunden. 13 Tage später, am 15. 4. 41, erhielt dieses Kaninchen zum 2. Mal Soneryl, und zwar wiederum 0,07 gr/kg Körpergewicht intravenös. Auch diesmal sofortiger tiefer Schlaf mit gleichem Reflexverhalten wie oben. Aber der Schlaf dauerte nur 3½ Stunden.

2. Ein anderes Kaninchen bekam am 19. 3. 41 intravenös 0,04 gr Natrium-Soneryl pro kg Körpergewicht. Das Tier verfiel gleich in einen oberflächlichen Schlaf mit Erlöschen des Stichreflexes, aber Positivbleiben von Corneal- und Tiefenreflex. Die Schlafdauer betrug 3¾ Stunden. Am 25. 3., also 6 Tage später, wurde diesem Kaninchen die 2. Dosis Soneryl verabreicht, und zwar 0,06 gr/kg Körpergewicht, auch intravenös. Darauf trat oberflächlicher Schlaf ein mit dem gleichen Reflexverhalten wie beim 1. Mal. Der Schlaf dauerte aber nur 2 Stunden 50 Minuten.

Aber nicht nur die hypnotische Wirkung nimmt nach jeder Verabreichung von Soneryl ab, sondern auch die toxische. Das beweist folgendes Beispiel:

Wir verabreichten einem Kaninchen am 2. 4. 41 per os 0,125 gr Natrium-Soneryl pro kg Körpergewicht. Es hatte aber schon vorher zweimal kleinere Dosen dieses Hypnotikums erhalten, und zwar am 19. 3. 41 0,04 und am 25. 3. 41 0,06 gr kg Körpergewicht intravenös. Das Kaninchen ertrug diese Dosis ohne Störungen.

Zwei andere Kaninchen, die vorher noch kein Soneryl erhalten hatten, bekamen peroral 0,10 gr kg Körpergewicht verabreicht. Das eine Tier starb nach 1½ Tagen nach einer Narkosedauer von über 9 Stunden, das andere kam bei dieser Dosis mit dem Leben davon, zeigte aber noch nach 2 Tagen schwere ataktische Störungen und während einer ganzen Woche wollte das Kaninchen nicht richtig fressen.

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, Versuche mit wiederholter Sonerylverabreichung anzustellen. Versuchstier war das Kaninchen.

A. Tägliche Verabreichung

1. Kaninchen: *intravenös.* (Hat vorher kein Soneryl erhalten.)

Datum	Dosis gr/kg Körpergewicht	Schlafdauer	Schlaftiefe
18. 4. 41	0,05	4 Std. 20 Min.	ziemlich tief
19. 4. 41	0,05	2 Std. 05 iMn.	oberflächlich
21. 4. 41	0,05	1 Std. 20 Min.	ganz oberflächl.
22. 4. 41	0,05	kein Schlaf	
23. 4. 41	0,06	1 Std. 55 Min.	oberflächlich
24. 4. 41	0,06	1 Std. 15 Min.	oberflächlich
25. 4. 41	0,06	50 Min.	oberflächlich
26. 4. 41	0,06	46 Min.	oberflächlich
28. 4. 41	0,06	kein Schlaf, nur Somnolenz	

2. Kaninchen: *peroral.* (Hat vorher kein Soneryl erhalten.)

Datum	Dosis gr/kg Körpergewicht	Schlafdauer	Schlaftiefe
28. 4. 41	0,07	3 Std. 10 Min.	nicht sehr tiefer Schlaf
29. 4. 41	0,07	1 Std. 20 Min.	oberflächlich
30. 4. 41	0,07	50 Min.	oberflächlich
1. 5. 41	0,07	Somnolenz, kein Schlaf	

3. Kaninchen: *peroral.* (Hat vorher schon 4 mal Soneryl erhalten.)

Datum	Dosis gr/kg Körpergewicht	Schlafdauer	Schlaftiefe
2. 5. 41	0,12	1 Std. 10 Min.	oberflächlich
3. 5. 41	0,12	15 Min.	oberflächlich
5. 5. 41	0,12	27 Min.	oberflächlich
6. 5. 41	0,12	20 Min.	oberflächlich
7. 5. 41	0,12	Kein Schlaf	
8. 5. 41	0,13	1 Std. 10 Min.	oberflächlich
9. 5. 41	0,13	1 Std. 08 Min.	oberflächlich
10. 5. 41	0,13	35 Min.	oberflächlich
12. 5. 41	0,13	38 Min.	oberflächlich
13. 5. 41	0,13	Somnolenz, kein richtiger Schlaf	

B. Verabreichung jeden 3. Tag

1. Kaninchen: *intravenös.* (Erhält zum 1. Mal Soneryl.)

Datum	Dosis gr/kg Körpergewicht	Schlafdauer	Schlaftiefe
8. 5. 41	0,05	3 Std. 57 Min.	tiefe Narkose
10. 5. 41	0,05	1 Std. 55 Min.	tiefe Narkose
12. 5. 41	0,05	1 Std. 35 Min.	oberfl. Schlaf
14. 5. 41	0,05	55 Min.	oberfl. Schlaf

2. Kaninchen: *peroral.* (Erhält zum 1. Mal Soneryl.)

Datum	Dosis gr/kg Körpergewicht	Schlafdauer	Schlaftiefe
8. 5. 41	0,08	7 Std. 30 Min.	tiefe Narkose
10. 5. 41	0,08	3 Std. 50 Min.	tiefe Narkose
12. 5. 41	0,08	55 Min.	oberfl. Schlaf
14. 5. 41	0,08	Kein Schlaf	

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß nach jeder Verabreichung von Soneryl der Organismus weniger empfindlich reagiert. Der Schlaf wird bei gleichbleibenden Dosen weniger lang und weniger tief. Die Gewöhnung tritt ungefähr in gleich starkem Maße ein, ob wir täglich oder nur jeden 3. Tag Soneryl verabreichen. Wir haben den Eindruck bekommen, daß bei intravenöser Applikation

die Gewöhnung eher etwas weniger rasch eintritt als bei peroraler Verabreichung. Aber in beiden Fällen ist die Abstumpfung gegen Soneryl sehr stark.

Zu den kurzen und oberflächlichen Schlafzeiten ist noch zu bemerken, daß ihre Länge stark von äußeren Einflüssen abhängt. Durch Lärm oder auch bei etwas kühler Witterung wachen die Tiere früher auf als in ruhiger Umgebung und bei warmem Wetter. Bei den tiefen und langen Narkosen spielen diese Faktoren für die Schlafdauer keine bedeutende Rolle.

Das Problem der Gewöhnung einerseits, der Kumulation andererseits wurde schon zu verschiedenen Malen untersucht. Ich möchte auf die Arbeit von Hafner und Wind[14]) hinweisen. Kaulquappen zeigten in Lösungen verschiedener Schlafmittel nach Eintritt leichter oder voller Narkose wieder einen mehr oder minder weitgehenden Rückgang der Lähmung (Spontanerholung). Eine noch ausgesprochenere Resistenzerhöhung ließ sich durch Vorbehandlung mit unterschwelligen Konzentrationen erreichen. Besonders geeignet erwiesen sich das Veronal mit seinen Abkömmlingen und das Urethan. Die Gewöhnung schien diesen Autoren von der chemischen Zusammensetzung unabhängig zu sein, da gegen ein Narkotikum resistent gewordene Tiere sich auch gegen verschiedene andere Narkotika refraktär verhalten können. Interessant sind ferner die Gewöhnungsversuche von Bonsmann, die er mit verschiedenen Schlafmitteln an Hunden ausführte[15]). Luminal verursacht bei der 1. Verabreichung neben der hypnotischen Wirkung eine Diuresehemmung. Bei mehrfacher Einverleibung schwindet die anfängliche Antidiurese, während die hypnotische Wirkung wie auch die Nebenerscheinungen der Ataxie, der Schmerzübererregbarkeit und der zerebralen Erregungszustände zunehmen. In bezug auf die Antidiurese tritt also eine Gewöhnung ein und in bezug auf die narkotische Wirkung und die Nebenerscheinungen eine Kumulation. Die Gewöhnung dauert aber nur 4—5 Tage und die Kumulation ist schon nach 2 Luminal-freien Tagen nicht mehr nachweisbar. Ferner zeigte derselbe Autor[16]), daß sich Luminal und Prominal in Gewöhnungs- und Kumulationserscheinungen gegenseitig beeinflussen. Phanodorm macht bei täglicher Verabreichung keine Kumulation, sondern eine Gewöhnung in bezug auf seine narkotische Wirkung. Weese[17]) weist nach, daß die Gewöhnung bei chronischer Verabreichung von Evipan sehr gering ist. Während 50 Tagen wurde täglich Katzen und Kaninchen 0,08 gr/kg Körpergewicht subkutan gespritzt. Nach 50 Tagen mußte die anfängliche Dosis nur um 25 % erhöht werden,

damit die gleiche narkotische Wirkung wie am 1. Tag eintrat. Polisch und Panse[18]) behaupten, daß bei allen Schlafmitteln eine echte Gewöhnung eintritt, d. h. Unwirksamwerden anfänglich wirksamer Dosen, wenn die Anwendung chronisch erfolgt. Der Organismus erwirbt eine erhöhte Giftfestigkeit, die Monate und Jahre bestehen kann. Diese Autoren studierten zahlreiche Fälle von Schlafmittelvergiftungen und zeigen, wie ein Schlafmittel zum Suchtmittel werden kann. Kochmann[4]) glaubt, daß bei den Schlafmitteln die Veränderungen der Wirksamkeit auf jeden Fall keinen hohen Grad annehmen. Bei langsamer Ausscheidung tritt leicht Kumulation ein, bei rascher Elimination eher Angewöhnung oder keine Wirkungsänderung.

Ueber das Wesen der Gewöhnung an Barbitursäurederivate sind die Meinungen geteilt. Bachem[6]) glaubt, daß eine Steigerung der Zerstörung im Organismus nicht die Ursache ist. Koppanyi[4]) hält jedoch eine Steigerung der Zerstörung für möglich.

Für Soneryl haben wir keine Angaben über chronische Verabreichungen finden können.

Abbauort

Ueber *die Art des Abbaues der Barbitursäurederivate*[19]) im Organismus sind verschiedene Arbeiten erschienen. Nur für Veronal spielt die Ausscheidung durch die Niere eine wesentliche Rolle. Die übrigen Barbitursäurederivate werden zum größten Teil im Organismus zerstört. Aber nur in 3 Fällen ist es gelungen, chemische Umwandlungsprodukte nachzuweisen.

1. Noctal verwandelt sich im tierischen und menschlichen Organismus durch Oxydation zu 20 % in Isopropylacetonylbarbitursäure.

2. Pernocton verwandelt sich in entsprechender Weise in Butylacetonylbarbituresäure.

3. Im Urin von Hunden hat Halberkamm nach Phanodormverabreichung die Hexenonylverbindung des Phanodorms nachgewiesen.

Evipan, ja auch ein Barbitursäurederivat, wird vorwiegend in der Leber abgebaut. Bei intravenöser Evipannarkose erfolgt bei Leberschädigung der Abbau stark verzögert.

Avertin wird anders unschädlich gemacht als die Abkömmlinge der Barbitursäure. Es wird mit der Glukuronsäure gepaart und so fast restlos durch die Niere ausgeschieden.

Wir haben die Beobachtung gemacht, daß nicht alle Kaninchen gleich empfindlich auf Soneryl reagieren. Bei großen Dosen waren weiße und hellgraue Kaninchen viel länger ataktisch und fraßen in den folgenden Tagen nur wenig. Schwarze Kaninchen, die gleich viel und gleich häufig Soneryl erhalten hatten, zeigten diese Erscheinungen nur in geringerem Maße. Es scheint da eine gewisse Unterschiedlichkeit in der Empfindlichkeit bei den verschiedenen Rassen zu bestehen. Aehnliche Beobachtungen haben Koppanyi und Dille[20]) mit Barbital (Veronal) gemacht. Sie beschreiben, daß Albinokaninchen auf den toxischen Effekt von Barbital empfindlicher reagieren als die andern Kaninchenrassen.

Zusammenfassung

1. Die Butyläthylbarbitursäure, das Soneryl, ist ein Körper, der im Organismus rasch zerstört wird. Im Urin, Blut und Gehirn lassen sich bei einmaliger Verabreichung nur Spuren nachweisen. Bei wiederholter Darreichung lassen sich im Harn nur geringe Mengen feststellen.

2. Es wird ein Nachweis für Soneryl in Sublimaten mit Yttriumnitrat beschrieben, der sich als sehr empfindlich erwies. Dieses Verfahren läßt sich auch für andere Barbitursäurederivate verwenden.

3. Bei wiederholter Verabreichung von Soneryl tritt am Kaninchen rasch eine Gewöhnung ein. Nach der 2. Dosis Soneryl haben wir gegenüber der Schlafdauer nach der 1. Dosis bei gleichbleibender Medikation eine Verminderung um ca. 50 % gesehen. Die Gewöhnung ist ungefähr gleich stark unabhängig davon, ob wir jeden Tag, jeden 3. Tag oder in noch größeren Abständen Soneryl verabfolgen. Bei peroraler Verabreichung ist die Gewöhnung eher etwas größer als bei intravenöser.

4. Weiße und hellgraue Kaninchen reagieren empfindlicher auf Soneryl als schwarze. Dies läßt sich besonders an der Erholung nach Verabreichung großer Dosen erkennen.

Herrn Doz. Dr. T. Gordonoff bin ich für die Ueberlassung des Themas und die Mithilfe bei der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Literaturangaben

1. **Carnot und Tiffeneau:** Presse médicale 1922, Nr. 68, Seite 736.
2. **Simonpiétri:** Thèses, Université de Paris, 1923, La butyléthylmalonylurée.
3. **Coutière:** Thèses, Université de Paris, De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique, Seite 36.
4. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk 2. Band, Seite 148.
5. **Hofmann:** Diss., Universität Giessen, 1906, Ueber Ausscheidung des Veronals bei chronischem Veronalgebrauch.
6. **Bachem:** Archiv für exp. Path. u. Pharmakologie, 1910, Bd. 63, Seite 228.
7. **R. Fischer:** Mikrochemie, Bd. 10, 1931, Seite 409.
8. **Koppanyi und Krop:** Journal of Pharmacology, Bd. 52, S. 87.
9. **Koppanyi** und Mitarbeiter: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap., Bd. 46, 1933, S. 76, und unter 8.
10. **Krause und Riley:** J. of Pharm., 1941, Bd. 71, S. 287.
11. **Murphy und Koppanyi:** J. of Pharm., Bd. 52, S. 70.
12. **M. Vogt:** Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1935, Bd. 178, S. 603.
13. **Keeser:** Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1927, Bd. 125, S. 251.
14. **Hafner und Wind:** Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1926, Bd. 116, S. 125.
15. **Bonsmann:** Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1932, Bd. 165, S. 659.
16. **Bonsmann:** Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1933, Bd. 171, S. 612.
17. **Weese:** Deutsche mediz. Wschr., 1932, S. 1205.
18. **Polisch und Panse:** Schlafmittelmissbrauch.
19. **Weese:** Verhandlungen d. Deutsch. Pharm. Gesellschaft, 12. Tag. 1936, S. 54/55.
20. **Koppanyi und Dille:** J. of Pharm., Bd. 52, S. 90.
21. **Beck:** Mikrochemie, 1941, Bd. 29 (im Druck).